

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-259/V1/02042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de epcoritamab (Tepkinly®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 02 de abril de 2024

Índice

Introducción.....	1
Epcoritamab (Tepkinly®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Ensayo GCT3013-01.....	4
Resultados.....	6
Estudios de apoyo a la autorización.....	8
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	8
Seguridad.....	9
Valoración del beneficio clínico.....	10
Discusión.....	11
Conclusión.....	14
Grupo de expertos.....	16
Anexo.....	17
Referencias.....	26

Introducción

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el subtipo más frecuente de linfoma no-Hodgkin (LNH) en la población adulta. Se trata de un subtipo agresivo de linfoma y representa del 25% al 35% de todos los LNH, pudiendo alcanzarse mayores porcentajes en los países desarrollados¹. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estima que la incidencia de LNH en España en 2024 será de 10.706 casos aproximadamente². El diagnóstico de LBDCG se realiza mayoritariamente durante la década de los 60 años¹. Existen factores claramente identificados, que aumentan la

incidencia como: la edad, enfermedades autoinmunes, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o por el virus de la hepatitis C². Existen otros subtipos diferentes dentro de este grupo de linfomas B maduros además del LBDCG, como son el linfoma de Burkitt, el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP), el linfoma folicular (LF) y el linfoma de células de manto (LCM)³. El LBDCG se puede curar en casi la mitad de todos los pacientes, aunque este porcentaje depende en gran medida del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la puntuación IPI (índice internacional de pronóstico), de forma que pacientes con etapas menos avanzadas e IPI más bajo, tienen mejores tasas de supervivencia³. El IPI se calcula en base a la edad, estadio según la clasificación de Ann Arbor, concentración de LDH sérica, estado funcional del paciente según la clasificación ECOG y presencia o no de enfermedad extraganglionar⁴. Ciertas características de la enfermedad, como la refractariedad al tratamiento de primera línea, constituyen factores de peor pronóstico^{1,3}.

Las principales guías^{1,3,5} recomiendan como tratamiento estándar en primera línea, una combinación de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), seguida o no de radioterapia local. Una gran parte de los pacientes responde inicialmente al tratamiento, consiguiendo tasas de respuestas globales (TRG) del 83,8% y 74% de respuestas completas². En los pacientes refractarios o en recaída (R/R), el tratamiento habitual consiste en quimioterapia intensiva de rescate seguida de consolidación mediante trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y excepcionalmente alogénico, siempre que la enfermedad sea quimiosensible⁶. Sin embargo, aunque se trata de un tratamiento potencialmente curativo, una proporción importante de pacientes no son candidatos a quimioterapia intensiva y TAPH, ya sea por su edad o la presencia de otras enfermedades asociadas. No existe consenso respecto al tratamiento más adecuado para los pacientes que recaen o son refractarios y no son candidatos a TAPH. El tratamiento convencional consiste en esquemas que incluyen platino y/o gemcitabina (ESHAP, GDP etc.), o la asociación de bendamustina + rituximab (BR). Las TRG publicadas para la quimioterapia de segunda línea en pacientes con enfermedad refractaria o con recaída temprana oscilan entre el 14 % y el 55 %. Para los pacientes que no responden a la quimioterapia de rescate, se notificó una mediana de supervivencia global (SG) de 4,4 meses en un estudio⁷. Estos pacientes pueden beneficiarse de terapias de tercera línea que tienen diferentes mecanismos de acción más específicos.

Los LBDCG expresan mayoritariamente CD20, CD19 y CD79a, siendo raros los LNH CD20 negativos (1-2% de los LNH de células B). En los últimos años se han autorizado tres productos que consisten en células T con receptores quiméricos de antígenos (terapia CAR-T) dirigidos contra CD19, son: tisagenlecleucel, axicabtagén ciloleucel y lisocabtagene maraleucel⁸ en pacientes con LBDCG R/R que han recibido dos o más líneas de tratamiento sistémico. Todas las posibles terapias anteriormente descritas, con indicación en pacientes con LBDCG R/R que han recibido dos o más líneas de tratamiento sistémico, se encuentran descritas en una tabla que compara las características diferenciales en el Anexo (ver tabla 1).

La aprobación de terapias CAR-T como terapias para uso tras dos o más líneas de tratamiento ha supuesto una revolución en la forma de tratar a este tipo de pacientes, no solo por tratarse de terapias personalizadas creadas a partir de las propias células inmunitarias de los pacientes, sino también por su eficacia comprobada y la durabilidad de las respuestas en población altamente pre-tratada (ver tabla 2 del Anexo). Además, tanto tisagenlecleucel como axicabtagén ciloleucel han

superado los 5 años de mediana de seguimiento y cuentan con datos sólidos que demuestran una eficacia sostenida en términos de supervivencia global (SG)^{9,10}. No obstante, hasta un 60% de pacientes presentan respuestas subóptimas o progresan después de haber sido tratados con terapias CAR-T,¹¹ por lo que a pesar de que terapias como axicabtagén ciloleucel o lisocabtagene maraleucelhan demostrado mejores resultados en este tipo de pacientes (ver tabla 2 del Anexo), existe aún una necesidad médica no cubierta en los pacientes que no son candidatos, no responden o recaen a este tratamiento.

Las combinaciones de polatuzumab vedotina (anticuerpo monoclonal contra CD79b conjugado con monometil auristatina E), en combinación con BR, o tafasitamab (anticuerpo anti CD19) con lenalidomida, están aprobadas para el tratamiento de pacientes R/R no candidatos a TAPH (segunda línea o posterior)¹² y pixantrona en monoterapia, en pacientes con LNH B agresivo R/R tras múltiples líneas de tratamiento¹³. Lenalidomida en monoterapia o en combinación con rituximab ha demostrado tener actividad en pacientes con LBDCG R/R, aunque no es un fármaco aprobado para esta indicación^{14,15}.

Una de las nuevas terapias más recientes autorizada (de forma condicional) por la Comisión Europea (CE) es glofitamab, un anticuerpo biespecífico humanizado anti-CD20 y anti-CD3 que ha supuesto un importante avance en el tratamiento del LBDCG recidivante gracias a una tasa de RC del 40% y a una remisión duradera para la mayoría de los pacientes que alcanzan la RC¹⁶. Esta terapia ha demostrado ser eficaz en pacientes con recaídas después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluidos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con terapias CAR-T. Tras glofitamab, epcoritamab, otro anticuerpo monoclonal biespecífico, también ha sido aprobado de manera condicional recientemente para esta misma indicación y que es el objeto de este IPT.

Epcoritamab (Tepkinly®)

Epcoritamab ha sido aprobado de manera condicional para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con LBDCG en recaída/refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. Epcoritamab redirige las células T CD3 a las células B que expresan CD20, induciendo una activación y reorientación de las células T hacia la eliminación de células malignas B.

Epcoritamab (Tepkinly®) se encuentra disponible como una solución inyectable de 5 mg/ml y 60mg/ml para administración subcutánea. La terapia con epcoritamab debe iniciarse utilizando un programa de dosificación gradual en ciclos de 28 días que aparece detallado en su ficha técnica (ver Tabla 3 del Anexo). La administración subcutánea debe realizarse preferentemente en la parte baja del abdomen o en el muslo. Se recomienda alternar el lado de inyección, especialmente durante el periodo de administración semanal.

Epcoritamab puede provocar síndrome de liberación de citoquinas (SLC), que puede ser grave¹⁷. Para reducir el riesgo de SLC, debe seguirse un programa de dosificación escalonado y mantener a los pacientes correctamente hidratados. Además, la ficha técnica de Tepkinly® cita que se deberá disponer de al menos una dosis de tocilizumab antes de administrar epcoritamab en el ciclo 1, para que éste sea administrado en caso de que el/la paciente desarrolle SLC. También se deberá disponer de una dosis adicional de tocilizumab accesible dentro de las siguientes 8 horas desde la administración de epcoritamab. Además, se debe administrar premedicación

(prednisolona/dexametasona, difenhidramina y paracetamol) en cada día del ciclo 1 y prednisolona/dexametasona a partir del ciclo 2 en pacientes que hayan experimentado SLC de grado 2 o mayor. Asimismo, la profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e infecciones por herpes virus está recomendada en especial durante el uso de esteroides.

Los pacientes deben ser monitorizados después de la administración de epcoritamab para detectar posibles signos o síntomas de SLC y/o ICANS, y, además, en el día 15 del ciclo 1, los pacientes deberán ser hospitalizados durante 24h después de la administración de epcoritamab para que puedan ser correctamente monitoreados¹⁷.

No se consideran necesarios ajustes de dosis en fallo renal y/o insuficiencia hepática de leve a moderada. Se desconoce los efectos de epcoritamab en pacientes con insuficiencia renal de grave a enfermedad renal en fase terminal (CLcr < 30 ml/min) o con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 veces el límite superior de la normalidad y cualquier AST). Además, los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderado son muy limitados (bilirrubina total > 1,5 a 3 veces LSN y cualquier AST, N = 1), por lo que tampoco se puede hacer recomendaciones de dosis en estos pacientes¹⁷.

Farmacología

Epcoritamab es un anticuerpo biespecífico de inmunoglobulina humanizada G1 (IgG1) contra los antígenos CD3 y CD20. La actividad de epcoritamab depende de la unión simultánea de las células cancerosas que expresan CD20 (células B) y de las células T endógenas que expresan CD3 con epcoritamab, que induce la activación específica de las células T y la eliminación mediada por células T de las células que expresan CD20. La región Fc de epcoritamab está silenciada para prevenir mecanismos inmunoefectores independientes de la diana, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA, la citotoxicidad celular dependiente del complemento (CDC), y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA)¹⁷.

Eficacia

La CE ha concedido en septiembre de 2023 una autorización de comercialización condicional para Tepkinly® (epcoritamab) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. Esta autorización de comercialización condicional está respaldada por los datos del ensayo GCT3013-01, un ensayo abierto, multicéntrico, de múltiples cohortes y de un sólo grupo fase I/II que evaluó la eficacia y la seguridad de epcoritamab en monoterapia en pacientes con linfoma de células B recidivante, progresivo o resistente al tratamiento, incluido su subtipo LBDCG.

Ensayo GCT3013-01 (EPCORE-NHL1)

Este estudio constó de dos partes: una primera parte de escalada de dosis y una segunda parte de expansión. En la parte de expansión, se establecieron tres cohortes de pacientes con diferentes tipos de LNH de células B R/R que tenían opciones terapéuticas limitadas. Estas tres cohortes incluyeron pacientes con LNH agresivo (aLNH), pacientes con LNH indolente (iLNH) y pacientes con LCM. La cohorte aLNH estaba formada por pacientes con linfoma de células B (n=157), incluyendo a pacientes con LBDCG (n=139), con linfoma B de alto grado (n=9), con linfoma folicular de grado 3B

(n=5) y pacientes con linfoma primario del mediastino de células B (n=4). El objetivo en la fase de expansión fue evaluar la eficacia clínica determinada mediante los criterios de Lugano⁸.

La variable de eficacia primaria fue la TRG determinada por los criterios de Lugano según la evaluación del comité de revisión independiente (IRC). Los variables secundarias exploratorias incluyeron: la duración de la respuesta (DR), la tasa de respuesta completa (RC), la duración de la respuesta completa (DOCR), la supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo hasta la respuesta (TTR), todo ellos determinados según los criterios de Lugano evaluados por el IRC, la supervivencia global (SG), la tasa de tiempo hasta la siguiente terapia anti-linfoma (TTNT) y la tasa de negatividad de la enfermedad mínima residual (EMR).

A continuación, se describen los principales criterios de inclusión y exclusión del ensayo GCT3013-01:

○ Criterios de Inclusión

- Pacientes ≥ 18 años
- Estado funcional ECOG 0,1 o 2
- Evidencia documentada de células B maduras CD20-positivas según la clasificación de la OMS (de 2008 o 2016)
- Enfermedad recidivante, progresiva y/o refractaria tras el tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-CD20
- Los pacientes deben haber recibido al menos 2 líneas de terapia anteriores
- Tener al menos 1 foco de enfermedad medible según TC/RM

○ Criterios de exclusión

- Linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) o afectación conocida del SNC causada por linfoma
- AST o ALT >3 veces el límite superior de la normalidad
- Bilirrubina total $>1,5$ veces el límite superior de la normalidad
- Aclaramiento de la creatinina <45 ml/min
- Enfermedad cardíaca clínicamente significativa conocida
- Enfermedades bacterianas, virales, fúngicas, micobacterianas, parasitarias u otra infección activa en curso que requiera tratamiento sistémico (con la exclusión de tratamiento profiláctico) en el momento de la inclusión o en las 2 semanas anteriores a la primera dosis de epcoritamab, incluida la infección por COVID-19
- Pacientes elegibles para tratamientos curativos de último recurso con altas dosis seguidos de rescate con células madre
- Hepatitis B/C activa
- Infección conocida por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

- Exposición a vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuadas en las 4 semanas anteriores a la firma del consentimiento informado
- Tratamiento previo con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) en los 30 días anteriores a la primera administración de epcoritamab
- Trasplante autólogo de células madre en los 100 días anteriores a la primera administración de epcoritamab o cualquier trasplante alogénico de células madre anterior o trasplante de órgano sólido
- Hipersensibilidad conocida al alopurinol o rasburicasa
- Neoplasia maligna pasada o actual conocida distinta del diagnóstico de inclusión (Carcinoma cervical estadio IB o menor, carcinoma de piel basocelular o de células escamosas no invasivo, cáncer de vejiga no invasivo, cáncer de próstata con PSA <0.1ng/ml, cualquier cáncer curable con RC >2 años).
- Enfermedad autoinmune que requiriera tratamiento inmunosupresor (se permitió artritis reumatoide con bajas dosis de prednisolona (≤ 10 mg/día).
- Trastorno convulsivo que requiera terapia (p. ej., esteroides, antiepilépticos)

La monoterapia con epcoritamab se administró de la siguiente manera:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg el día 1, 0,8 mg el día 8, 48 mg el día 15 y el día 22.
- Ciclos 2-3: epcoritamab 48 mg los días 1, 8, 15 y 22.
- Ciclos 4-9: epcoritamab 48 mg los días 1 y 15.
- Ciclos 10 y siguientes: epcoritamab 48 mg el día 1.

Los pacientes continuaron recibiendo epcoritamab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Resultados

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población que había recibido al menos una dosis de epcoritamab subcutáneo (SC) o población FAS (full analysis set). La cohorte pivotal aLNH estaba formada por pacientes con LCBG (N=157), incluidos pacientes con LBDCC (N=139, de los cuales 12 pacientes tenían reordenamientos de MYC, BCL2 y/o BCL6, es decir: Doble Hit (DT)/Tripe hit (TH), con linfoma de células B de alto grado (LCBAG) (N=9), con linfoma folicular de grado 3B (LF) (N=5) y pacientes con linfoma primario mediastínico de células B (LPMCB) (N=4). Entre los sujetos del estudio, el 29,3% habían sido tratado con 2 terapias previas, el 31,8% con 3 terapias previas y el 38,9% con 4 o más terapias previas⁸ (ver tabla 4 del Anexo).

En la fecha de corte de datos (31/01/2022), la TRG evaluada por un IRC en la población FAS fue del 63,1 % (IC del 95%: 55,0, 70,6) en los pacientes de toda la cohorte aLNH con un 38,9% (IC del 95%: 31,2, 46,9) de los pacientes en remisión completa (RC). En el subgrupo de pacientes con LBDCC, estas cifras son comparables, con una TRG del 61,9% (IC del 95%: 53,3; 70,0) y una tasa de RC del 38,8% (IC del 95%: 30,7; 47,5)⁸. En ese momento, la duración media del seguimiento era de 10,7 meses para los

pacientes de la cohorte aLNH y de 11,0 meses para los pacientes con LBDCG y el 67,5% (n=108) había suspendido epcoritamab (incluidos 92/139 pacientes con LBDCG)⁸. Entre los 139 pacientes con LBDCG incluidos en la cohorte de aLNH, los principales motivos de interrupción fueron: progresión de la enfermedad (51,8%; n=72), aparición de un acontecimiento adverso (7,9%; n=11) o por decisión de someterse a un trasplante (3,6%, n=5)⁸.

En los sujetos con linfoma no Hodgkin de células B (LNHB) que habían alcanzado RP o RC (n=99), la mediana de DR fue de 12,0 meses (IC 95%: 6,6, NA). El porcentaje estimado de sujetos que permanecieron en respuesta a los 3, 6 y 9 meses fue del 74,6%, 62,2% y 60,6%, respectivamente. En los sujetos con LBDCG que habían alcanzado RP o RC (n=86), la mediana de DR fue de 12,0 meses (IC del 95%: 6,6,-NA). El porcentaje estimado de sujetos que permanecieron en respuesta a los 3, 6 y 9 meses fue del 75,8%, 63,3% y 61,6%, respectivamente. En las demás entidades de LNHB, la mediana de la DR no se alcanzó⁸.

Del total de 157 pacientes con LNHB que formaban la cohorte aLNH, 31 (19,7%) sujetos (26 con LBDCG) habían recibido un Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TPAH) previo y un sujeto había recibido un trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) alogénico previo (lo que se identificó como una desviación importante del protocolo). De estos 31 sujetos, más de la mitad de ellos (18) sufrieron una recaída en los 12 meses siguientes al tratamiento con TPAH. La razón principal por la que los sujetos con LNHB se consideraron no aptos para el TPAH incluyó la respuesta insuficiente al tratamiento previo (60 [43,2%] sujetos), la edad (38 [27,3%] sujetos), el trasplante previo (28 [20,1%] sujetos), las comorbilidades (11 [7,9%] sujetos) y el estado funcional ECOG (2 [1,4%] sujetos). La terapia CAR-T previa se observó en 53 (38,1%) de los pacientes con LBDCG y en 61 (38,9%) de los pacientes con LNHB. A su vez, más de la mitad de los sujetos (el 61,1%) con LNHB tenían enfermedad primaria refractaria y tres cuartas partes (75,8%) eran refractarios a ≥ 2 líneas consecutivas de terapia previas. La mediana de SLP fue de 4,4 meses tanto en el subgrupo de LNHB como en los pacientes pertenecientes al subgrupo LBDCG. No se alcanzó la mediana de SLP en ambos subgrupos de pacientes con respuesta completa (IC del 95%: 14,5 a NA)⁸. Veintiocho pacientes sufrieron progresión de la enfermedad en las primeras 6 semanas de tratamiento, y ocho fallecieron en las primeras 6 semanas de tratamiento; las razones de estas muertes tempranas incluyeron progresión de la enfermedad en cinco pacientes y eventos adversos en tres pacientes (uno con enfermedad COVID-19, hepatotoxicidad en un paciente con progresión de la enfermedad en el hígado e infarto de miocardio). A fecha de corte de datos 30 de junio de 2022, la mediana de SG fue de 18,5 meses para los pacientes LNHB y de 19,4 meses para los pacientes con DLBCL. No se alcanzó la mediana de SG entre los pacientes que respondieron con respuesta completa en ambas poblaciones de pacientes.

De los 107 pacientes del grupo LNHB con EMR evaluable, 49 (45,8%) fueron EMR-negativos (IC 95%, 36,1 a 55,7). Se estima que el 78,7% de estos pacientes seguían siendo negativos para la EMR a los 6 meses. Los pacientes con EMR negativa tuvieron una SLP más prolongada que los pacientes con EMR positiva.

En el análisis de seguimiento de EPCORE NHL-1 (30/06/2022), tras una mediana de seguimiento de 15,7 meses para los pacientes con LBDCG, la TRG se mantuvo estable en el 61,9%. En la misma fecha, 42 pacientes con LBDCG seguían en tratamiento (42/139 o 30,2%). Además, recientemente se han

actualizado los datos de la cohorte de expansión EPCORE NHL-1, correspondientes a una mediana de seguimiento de 20 meses, aunque aún se hayan pendientes de publicación.

Estudios de apoyo a la autorización

El solicitante también presentó para la autorización de epcoritamab datos procedentes de un estudio de apoyo fase 1/2 (GCT3013-04), realizado en sujetos japoneses con LNHB R/R, concretamente datos procedentes de la cohorte de expansión de LBDCG (N=36) de dicho ensayo clínico⁸. Este ensayo de fase 1/2, abierto, de intervención, multicéntrico, realizado en Japón, constaba de 2 partes: una parte de escalada de dosis y una parte de expansión. El tratamiento en la parte de expansión fue el mismo que en el ensayo pivotal EPCORE NHL-1 y se llevó a cabo en 2 cohortes de sujetos con pacientes con LDCBD o Linfoma Folicular (LF) R/R. Los criterios de elegibilidad fueron comparables a los del ensayo pivotal GCT3013-01, salvo que los pacientes debían ser de raza asiática y etnia japonesa. En la cohorte de LBDCG, se reclutaron pacientes con LBDCG, incluidos pacientes con LBDCG DH/TH. La mediana del número de líneas previas de terapia antilinfoma fue de 3,0. En la fecha de corte de los datos del 31 de enero de 2022, la mediana de la duración del seguimiento era de 8,4 meses para la cohorte de expansión de LDCBG. Basándose en la evaluación del IRC determinada por los criterios de Lugano, la TRG fue del 55,6% (IC del 95%: 38,1, 72,1) y la tasa de RC fue del 44,4% (IC del 95%: 27,9, 61,9) pero, según la evaluación del IRC, no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta. El porcentaje estimado de sujetos que permanecieron en respuesta a los 6 meses fue del 69,3% (todos los respondedores) y a los 9 meses fue del 59,4% (todos los respondedores); para los que alcanzaron la RC, el 61,9% permaneció en RC tanto a los 6 como a los 9 meses. La mediana de la SLP fue de 4,1 meses (IC del 95%: 1,2, no alcanzada). No se alcanzó la mediana de SG. El porcentaje estimado de sujetos que seguían vivos a los 9 meses fue del 59,8% (IC del 95%: 38,5, 75,8).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El hecho de ser un anticuerpo biespecífico podría permitir a epcoritamab ser una opción terapéutica distinta a los tratamientos CAR-T autorizados, especialmente entre pacientes con comorbilidades o enfermedad que progresa rápidamente, debido a su tecnología estándar. Sin embargo, hay que tener en cuenta que epcoritamab cuenta con una autorización condicional basada en datos procedentes de un estudio de fase I/II de un solo brazo, lo cual conlleva unas limitaciones, ya que el efecto terapéutico observado podría estar sujeto a diversas fuentes de sesgo y la eficacia y seguridad pueden sobrestimarse en un estudio de este tipo. Por otro lado, se desconoce en qué medida estos resultados se traducirán en un beneficio clínico para los pacientes en términos de SLP o SG. Por ello, es preciso analizar los datos con cautela y esperar a obtener el informe final del ensayo EPCORE NHL-1 y, especialmente, los resultados de un estudio de fase III (GCT3013-05), que se encuentra actualmente en desarrollo, para evaluar la eficacia de epcoritamab monoterapia en comparación con inmunoterapia en pacientes con LBDCG R/R que no respondieron a un TPAH previo o que no cumplen con los criterios para TPAH, para obtener una aprobación completa.

En lo relativo a la seguridad de epcoritamab, se debe destacar que los datos de seguridad obtenidos hasta la actualidad no son comparativos y que tanto el tamaño de muestra como el tiempo de seguimiento del estudio EPCORE NHL-1 son limitados.

Se debe destacar que existe una amplia censura en la curva de la DR. La mayoría de los pacientes censurados lo fueron debido al corte efectuado en la fecha de corte, pero, el laboratorio confirmó que estos pacientes estaban vivos, libres de progresión y todavía en seguimiento activo a fecha de corte de datos.

Por último, el diseño del ensayo de brazo único dificultó la evaluación de los acontecimientos adversos y su asociación con epcoritamab.

Seguridad

El perfil de seguridad de epcoritamab se basa en los datos recopilados de los 167 sujetos con LNHB del ensayo EPCORE NHL-1, que recibieron al menos una dosis de epcoritamab de 48 mg. La mediana de la duración de la exposición a epcoritamab fue de 3,7 meses y los eventos adversos (EAs) más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron SLC, fatiga, neutropenia, miones en el lugar de inyección, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, pirexia, náuseas y diarrea. Se produjeron eventos adversos graves (EAGs) en el 52% de los pacientes¹⁷. El EAG más frecuente ($\geq 10\%$) fue el síndrome de liberación de citoquinas (31%). Siete pacientes (4,2%) experimentaron un EA mortal (neumonía en 3 (1,8%) pacientes, infección vírica en 3 (1,8%) pacientes e ICANS en 1 (0,6%) paciente). El 62,9% de los 167 pacientes experimentaron EAs de grado ≥ 3 , siendo en su mayoría eventos hematológicos (neutropenia, anemia y trombocitopenia)¹⁷.

Suspensión del tratamiento

El 6,6% de los pacientes experimentaron EAs que obligaron a interrumpir el tratamiento. La interrupción de epcoritamab por neumonía se produjo en 6 (3,6%) pacientes, por infección vírica en 3 (1,8%) pacientes, y por SLC, ICANS o fatiga en 1 (0,6%) paciente cada una. Además, se produjeron retrasos de dosis debidos a EAs en el 32% de los pacientes. Los EAs que provocaron retrasos de dosis ($\geq 3\%$) fueron infecciones víricas (9,6%), SLC (7,2%), neutropenia (4,8%), pirexia (3,0%) y trombocitopenia (3,0%)⁸.

Eventos adversos de especial interés

Del total de 167 pacientes con LNHB del ensayo EPCORE NHL-1, se notificó SLC de cualquier grado en el 51% (85/167) de los pacientes tratados con epcoritamab. La incidencia de Grado 1 fue del 31%, de Grado 2 fue del 17% y de Grado 3 en el 3,0% de los pacientes. Se produjo SLC recurrente en el 17% de los pacientes. Se produjo SLC de cualquier grado en el 6,6% de los pacientes tras la dosis de preparación (Ciclo 1 Día 1); 13% después de la dosis intermedia (Ciclo 1, Día 8); 44% después de la primera dosis completa (Ciclo 1, Día 15), 4,6% después de la segunda dosis completa (Ciclo 1 Día 22) y 2,8% después de la tercera dosis completa (Ciclo 2 día 1) o más tarde. El 100% de los casos de SLC se resolvieron y la mediana de duración de los acontecimientos de SLC fue de 2 días⁸.

Se produjeron infecciones serias de cualquier grado en el 25% de los pacientes. Las infecciones serias observadas con mayor frecuencia fueron COVID-19 (6.6%), COVID-19/neumonía (4.2%), neumonía (3.6%), sepsis (2.4%), infección de las vías respiratorias superiores (1.8%), bacteriemia (1.2%) y shock séptico (1.2%)⁸.

Otros EAs de especial interés que ocurrieron durante el tratamiento con epcoritamab incluyeron neutropenia, exacerbación tumoral, síndrome de lisis tumoral (SLT) e ICANS. La neutropenia de

cualquier grado se produjo en el 31% de los pacientes (incluyendo neutropenia de grado 3/4 en el 23% de los pacientes), el SLT ocurrió en el 1.8% y un 3% de pacientes experimentaron exacerbación tumoral de grado 2. Un 6% de pacientes experimentaron ICANS (4.2% de grado 1, 1.2% de grado 2 y 1 paciente de grado 5 que resultó ser fatal). Cabe resaltar que los síntomas derivados de este síndrome se resolvieron en el 90% de los casos con tratamiento de soporte⁸.

Se espera que los nuevos datos a largo plazo obtenidos del estudio EPCORE NHL-1 que actualmente es la base del perfil de seguridad, como los obtenidos de un estudio de fase III (GCT3013-05) en curso que compara epcoritamab en monoterapia con inmunoterapia en el tratamiento de LBDCG R/R, puedan aportar más datos confirmatorios sobre el perfil de seguridad de epcoritamab.

Valoración del beneficio clínico

Dado que el LBDCG R/R es un cáncer agresivo y, teniendo en cuenta que los pacientes con LBDCG que recaen o son refractarios a las terapias disponibles actualmente tienen opciones limitadas de tratamiento, epcoritamab ofrece una opción de tratamiento para aquellos pacientes que necesitan terapia adicional después de no responder o recaer tras haber recibido 2 o más terapias sistémicas. Asimismo, en comparación con las terapias CAR-T en concreto, el epcoritamab está disponible de inmediato mientras que las terapias CAR-T, debido a sus características especiales de fabricación, distribución y seguimiento, solo pueden ser administradas en determinados centros autorizados por el Ministerio de Sanidad. No obstante, a los pacientes que reciben CAR-T se les suele administrar una terapia puente para controlar la enfermedad desde que se recolectan las células T hasta que las células CAR-T se infunden en los pacientes. Sin embargo, es importante destacar que epcoritamab ha demostrado ser eficaz en pacientes en los que han fracasado terapias CAR-T⁸.

La mediana del número de líneas de tratamientos previos fue de 3 (rango: 2-11) en los pacientes de estudio del epcoritamab¹⁷, 3 (rango: 2-7) en el caso del glofitamab¹⁶, 2 (rango: 1-7) en el caso de polatuzumab^{18,19} y 2 (rango: 1-4) en el caso de tafasitamab + lenalidomida²⁰. En comparación, las medianas de líneas de tratamiento previo de las terapias CAR-T disponibles fueron 3 (rango: 1-10) para axicabtagén ciloleucel²¹, 3 (rango: 1-8) para lisocabtagene maraleucel²² y 3 (rango: 1-8) para tisagenlecleucel²³. Se debe destacar que todos los sujetos del ensayo EPCORE NHL-1 (epcoritamab), habían recibido al menos dos líneas previas de tratamiento, incluyendo un 71% de los pacientes que habían recibido tres o más líneas. Asimismo, todos los sujetos del estudio NP30179 (glofitamab) habían recibido dos líneas de tratamiento previas y el 60,2 % habían recibido tres o más líneas de tratamiento previas¹⁶. Sin embargo, en el estudio L-MIND (tafasitamab-lenalidomida), un 49,4 % de los pacientes habían recibido un tratamiento previo, un 43,2 % dos líneas de tratamiento anteriores y un 7,4% de pacientes tres o más líneas de tratamiento anteriores²⁰ y en el estudio GO29365 (polatuzumab + BR), un 29% de los pacientes habían recibido un tratamiento previo, un 25% dos tratamientos previos y el 46 % tres o más tratamientos previos¹⁹. En cuanto a las terapias CAR-T, la mayoría de pacientes en el ensayo pivotal ZUMA 1 ((el 69% de los sujetos tratados con axicabtagén ciloleucel), fueron tratados con 3 o más líneas convencionales previas²¹, este porcentaje fue menor para lisocabtagene maraleucel (51%)²⁴ y tisagenlecleucel (27%)²³

Estos datos indican que los pacientes en los ensayos de epcoritamab y glofitamab fueron más pre-tratados en comparación con los sujetos de los estudios pivotaes para tafasitamab + lenalidomida o polatuzumab + BR pero, muy similares a la población de los estudios pivotaes de CAR-T. Sin

embargo, hay que tener en cuenta los inconvenientes asociados a comparaciones indirectas no ajustadas entre los estudios, la ausencia de brazo comparador en el estudio EPCORE NHL-1 y el pequeño número de pacientes incluidos en el mismo.

Discusión

Un estudio de pacientes con LBDCG R/R indicó una TRG del 27,0% en pacientes tratados en tercera línea y del 9,8% en cuarta línea y líneas posteriores, con una mediana de SG de aproximadamente 6 meses en tercera línea o posteriores²⁵¹⁸. Las terapias sistémicas en segunda línea incluyeron rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino (DHAP), rituximab, gemcitabina, dexametasona y cisplatino (R-GDP), rituximab, gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina y prednisolona (R-GCVP) y, gemcitabina. Además, en segunda línea, el 23,6% de los pacientes se sometieron a TCMA. Con cada línea, los regímenes se hicieron más diversos, con un mayor uso de terapias experimentales de terapias experimentales. Los resultados de este estudio ponen de relieve la necesidad médica de tratamientos eficaces para esta indicación. La autorización condicional otorgada por la EMA para epcoritamab se basa en una de las 3 cohortes del estudio multicéntrico de fase I/II no comparativo (GCT3013-01), cuyos resultados en 139 pacientes adultos con LBDCG R/R tras al menos 2 líneas de terapia sistémica (subpoblación de la cohorte de interés formada por 157 pacientes en total). En este ensayo se obtuvo una TRG, evaluada mediante un IRC, del 61,9% (IC del 95% [53,3; 70,0]). De los 86 pacientes que lograron una respuesta, 54 tuvieron una respuesta completa (38,8%). Las respuestas se observaron tempranamente, siendo la mediana de tiempo de respuesta 1,4 meses. La mediana del número de terapias oncológicas previas para los sujetos de la cohorte aLNH fue de 3.

En el grupo de análisis primario de seguridad, el 83,8% notificó uno o más acontecimientos adversos que el investigador consideró relacionados con el tratamiento (el 28,1% grado ≥ 3). Los más frecuentes fueron SLC (50,3%), reacción en el lugar de la inyección (22,2%), neutropenia (18,0%), fatiga (15,0%) y pirexia (11,4%). Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 más frecuentes fueron citopenias y SLC: neutropenia (11,4%), disminución del recuento de neutrófilos (3,6%), anemia (2,4%) y SLC (2,4%).

Los resultados observados con epcoritamab en pacientes con LBDCG R/R se comparan con los observados con inmunoterapias anti-linfoma aprobadas, aunque se deben considerar las diferencias en las poblaciones de pacientes y los diseños de los estudios. Las terapias CAR-T (axicabtagén ciloleucel, tisagenlecleucel y lisocabtagén maraleucel) demostraron altas tasas de TRO (52-82 %) y RC (40 -54 %) en estudios de fase I/II, siendo la terapia axicabtagén ciloleucel la que mayor seguimiento tiene con una mediana de seguimiento de 63,1 meses, una mediana de SG de 25,8 meses y una SG a 5 años del 42,6%.^{19,20} Sin embargo, es importante considerar que existen pacientes no elegibles para terapias CAR-T ya sea por sus comorbilidades o por una enfermedad altamente proliferativa que no permita esperar los tiempos que la terapia CAR-T requiere. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes de la cohorte aLNHB (82,0%) eran refractarios a la última línea de tratamiento y el 38,1% de los pacientes habían recibido previamente terapia CART-T. Aproximadamente, tres cuartas partes de estos pacientes eran refractarios a CAR-T (definidos como aquellos que sufrieron progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los seis meses siguientes a la finalización del mismo). Un estudio multicéntrico de 550 pacientes con LBDCG R/R que recibieron terapia CAR-T, observó un riesgo de recaída del 43,3 %. Asimismo, este estudio confirmó la mala evolución de los pacientes que recaen tras el tratamiento con células T con el

receptor de antígeno quimérico, lo que apoya la necesidad de nuevas estrategias dedicadas a esta población²¹. En el ensayo pivotal EPCORE NHL-1, epcoritamab mostró actividad clínicamente relevante en pacientes que habían recibido previamente terapia CAR-T (n = 61), con una TRG del 54% y una tasa de RC del 34%, observándose una actividad clínica numéricamente mayor en los pacientes no sometidos a terapia CAR-T previamente (n = 96), con una TRG del 69 % y una tasa de RC del 42 %⁸.

Respecto a las terapias aprobadas en la actualidad para el tratamiento de segunda línea o sucesivas del LBDCG R/R (polatuzumab vedotina, bendamustina y rituximab, tafasitamab + lenalidomida y loncastuximab tesirina) estas varían en cuanto a sus mecanismos de acción (excepto el glofitamab que también es un anticuerpo biespecífico como el epcoritamab), perfiles de seguridad y actividad clínica, y características de los pacientes incluidos en los estudios pivotaes. En los estudios principales de polatuzumab vedotina + BR, y tafasitamab más lenalidomida, se incluyeron pacientes con menos de dos líneas de tratamiento previo (un 29% de pacientes habían recibido una única línea de tratamiento previa en el estudio pivotal para polatuzumab vedotina+BR¹⁸ y este porcentaje aumenta a 49,4% en el caso de la población del estudio pivotal para tafasitamab + lenalidomida²⁰). Asimismo, el estudio L-MIND (tafasitamab + lenalidomida) excluía por protocolo a los pacientes refractarios primarios, mientras que la mitad de los pacientes incluidos en el estudio pivotal de polatuzumab + BR eran pacientes refractarios primarios. Esto resalta que estos estudios no son comparables debido a estas diferencias en la población inicial de estudio. Si bien, todos estos estudios tienen en común que no incluyeron a pacientes previamente tratados con terapia CAR- T. Las tasas de respuesta en estos estudios fueron del 60 a 63 % en pacientes no aptos para trasplante que hubieran recibido al menos un régimen sistémico previo, y las tasas de RC fueron de 43 a 50%^{22,23}. En comparación con polatuzumab vedotina+BR, tafasitamab + lenalidomida (que incluyen pacientes desde 1ª recaída y tafa-lena excluye a los refractarios primarios) y con glofitamab (criterios de inclusión similares a los de epcoritamab en su ensayo pivotal), en términos de eficacia, epcoritamab en tercera línea demuestra tasas de RC similares (todos ellos RC: 38-42%) en el estudio de fase I/II en LCGBD R/R, mientras que la DR de epcoritamab fue más larga que la de polatuzumab vedotina +BR (12 meses vs. 10,3 meses) pero, menos larga que la de glofitamab (18,4 meses) y tafasitamab + lenalidomida (mediana de DR no alcanzada con una tasa de seguimiento de 44 meses) y con una mediana de SG superior (19,4 m para epcoritamab vs. 11,5 m para glofitamab). En comparación con la terapia CAR-T, axicabtagén ciloleucel ofrece una tasa de respuesta completa superior (58%) y mayor SG (25.8 meses).

Las terapias CAR-T han demostrado que entre el 40 y el 58% de los pacientes que reciben la infusión tienen una respuesta completa^{21,22,23}. La tasa de RC de epcoritamab es del 42% en pacientes no sometidos a terapia CAR-T previa y del 34 % en pacientes tratados con terapia CAR-T previamente. Si bien es importante resaltar que el 38% de los sujetos tratados con epcoritamab en el estudio EPCORE NHL-1 habían sido tratados con una terapia CAR-T previamente⁸. Además, debe tenerse en cuenta que, en la práctica, el carácter debilitante de la enfermedad y la progresión rápida pueden superar los tiempos de fabricación de estos productos (CAR-T).

En comparación con el glofitamab, también anticuerpo biespecífico CD20 × CD3 recientemente aprobado por la EMA de manera condicional para el tratamiento del LBDCG R/R¹⁶, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, el porcentaje de pacientes en RC con epcoritamab es similar al reportado para glofitamab (39%) en los estudios de fase II (16). Ambos anticuerpos biespecíficos

obtuvieron resultados similares en la mediana de SLP siendo 4,9 meses con glofitamab (IC 95%, 3,4 a 8,1), y 4.4 meses (95% CI: 3.0, 8.2) con epcoritamab. Respecto a la mediana de SG reportada para ambos fármacos, la de glofitamab fue de 11,5 meses (95% CI, 7,9 a 15,7)¹⁶ y la de epcoritamab fue de 19.4 meses (95% CI, 11.7 a NA)⁸. En general, glofitamab y epcoritamab tienen una eficacia similar en cuanto a tasas de respuesta (CR y DR). En los 139 sujetos con LDCBG tratados con epcoritamab, la tasa de RC fue del 38,8% (95% CI: 30,7 a 47,5) y en los 108 sujetos tratados con glofitamab la tasa de RC fue del 39% (IC95%: 26,24 a 44,96). Siendo la mediana de DR de 12,0 meses (IC del 95%: 6,6, NA) para epcoritamab y 18,4 meses (13,7–no alcanzada) para glofitamab^{8,16}. El porcentaje estimado de sujetos que permanecieron en respuesta a los 3, 6 y 9 meses con epcoritamab fue del 75,8%, 63,3% y 61,6%, respectivamente. En las demás entidades de LNHB, la mediana de la DR no se alcanzó no se alcanzó en el ensayo EPCORE NHL-1⁸. Una diferencia destacable es que el glofitamab es una terapia de tiempo limitado (solo se administran 12 ciclos), lo cual puede suponer una ventaja ya que con glofitamab no es necesario continuar el tratamiento más allá del ciclo 12 para lograr una remisión duradera. Otra diferencia a resaltar es el hecho de que glofitamab se administra como infusión intravenosa mientras que epcoritamab se administra por vía subcutánea lo cual también puede suponer una ventaja desde el punto de vista del impacto asistencial. Además, a pesar de que epcoritamab y glofitamab compartan la mediana del número de líneas de tratamientos previos (tres), existe una diferencia destacable en el número de líneas de tratamientos previos recibidos en las poblaciones sobre las que se basan los resultados de eficacia siendo mayor el porcentaje de pacientes que recibieron ≥ 4 líneas previas de tratamiento para epcoritamab en comparación con glofitamab (37% vs. 16.7%).

Sin embargo, ambas terapias incluyeron en sus estudios pivotaes a sujetos que habían recibido terapia de células CAR-T previamente, siendo ligeramente superior la proporción de éstos en el caso de epcoritamab (38% vs. 33%) y esto las diferencia respecto al resto de opciones terapéuticas descritas anteriormente. El perfil de seguridad de epcoritamab también es similar al de glofitamab. El 62,9% de los 167 pacientes tratados con epcoritamab experimentaron EAs de grado ≥ 3 y en el caso de glofitamab el 62 % de los pacientes del estudio fase II NP30179 (n=154) experimentaron EAs de grado ≥ 3 ¹⁶, siendo en su mayoría en ambos casos eventos hematológicos (neutropenia, anemia y trombocitopenia). Además, el SLC fue el EA más frecuente en ambos estudios, registrándose SLC de cualquier grado en el 67.5% de pacientes tratados con glofitamab y en el 51% de los pacientes tratados con epcoritamab^{16,17}. Se notificó SLC de Grado 3 en el 2,8 % de los pacientes y SLC de Grado 4 en el 1,4 % de los pacientes tratados con glofitamab mientras que no se registraron casos de SLC grado 4 en pacientes tratados con epcoritamab pero, sí de grado 3 en el 3,0% de los pacientes. Cabe mencionar que la mayoría de los episodios de SLC con epcoritamab se produjeron durante la primera dosis completa del primer ciclo de tratamiento mientras que los eventos de SLC se observaron con mayor frecuencia en las primeras tres dosis de glofitamab durante los primeros 2 ciclos⁸.

Una notable diferencia en cuanto a estos dos estudios pivotaes es que en el estudio de fase II NP30179 todos los pacientes recibieron una dosis de 1000mg de obinituzumab 7 días antes de la primera dosis de glofitamab como premedicación para reducir el riesgo de SLC¹⁶, mientras que en el protocolo del ensayo EPCORE NHL-1, se incluía como premedicación prednisolona (100 mg oral o IV) o corticoide equivalente en los días D1-D4, D8-D11, D15-18 y D22-D25 del ciclo 1, siendo la profilaxis de SLC opcional a partir del ciclo 2. Obinituzumab es un anticuerpo monoclonal que se fija a los CD20

de los linfocitos B y reduce el nivel de células B a la vez que disminuye la unión de glofitamab a las células B, lo que se espera que reduzca el riesgo de SLC asociado¹⁶. Sin embargo, tanto la ficha técnica de epcoritamab como la de glofitamab recomiendan el uso de glucocorticoides intravenosos como premedicación^{16,17}.

Tanto la ficha técnica de glofitamab como la de epcoritamab, resaltan que el prescriptor debe informar al paciente del riesgo de SLC y de los signos y síntomas de SLC, y debe proporcionar a los pacientes la tarjeta de información, así como indicarles que la lleven en todo momento y que soliciten atención médica inmediata si presentan signos y síntomas de SLC. Además, en el caso del epcoritamab, esta tarjeta de información también debe informar al paciente sobre el riesgo de ICANS y cualquier signo y síntoma de este síndrome, ya que ocurrió en un 6% de los pacientes del ensayo pivotal GCT3013-01 aunque los eventos se limitaron principalmente al grado 1, y todos se resolvieron excepto un evento que resultó fatal.

El perfil de seguridad de epcoritamab parece similar al de las terapias CAR-T, aunque tiene tasas relativamente bajas de SLC de alto grado e ICANS (grado ≥ 3), en comparación con tisagenlecleucel, y axicabtagén ciloleucel^{21,23}. Además, epcoritamab tiene una menor incidencia de ICANS (6% vs. 25%) que el lisocabtagene maraleucel pero este último tiene una menor incidencia de SLC de cualquier grado (38% vs. 51%)²². Sin embargo, la comparación entre ensayos debe interpretarse con precaución.

En el ensayo pivotal de fase 2 multicéntrico (ZUMA-1) de axicabtagene ciloleucel el 93 % de los pacientes experimentaron SLC y un 11% de grado 3 o superior; y el 67 % de los pacientes experimentaron ICANS, de los cuales el 32 % eran de grado 3²¹. Por otro lado, en el ensayo de fase 2 JULIET de tisagenlecleucel el 57 % de los pacientes experimentaron SLC de cualquier grado, incluido el 23 % con síntomas de grado 3, mientras que el ICANS de grado 3 fue poco frecuente con solo el 1 % de los pacientes afectados en el estudio²³. En la tabla 1 del Anexo se exponen las características diferenciales de las terapias más relevantes y comparadores de epcoritamab, incluidos los EAs muy frecuentes asociados a cada terapia, así como además los EAs frecuentes relacionados con epcoritamab para resaltar que algunos de los EAs reportados como muy frecuentes con el resto de terapias son reportados como frecuentes con epcoritamab.

Conclusión

Aunque aproximadamente el 50% de los pacientes con LBDCG se curan con quimioinmunoterapia de primera línea, los pacientes que recaen o son refractarios a las terapias actualmente disponibles tienen opciones limitadas. Por lo general, el pronóstico de estos pacientes es malo y el tratamiento de esta enfermedad agresiva resulta complejo. Actualmente, la necesidad médica de tratamientos eficaces para mejorar la supervivencia global y la calidad de vida de estos pacientes no está suficientemente cubierta con las terapias disponibles, especialmente para aquellos pacientes con LBDCG R/R tras al menos dos líneas de tratamiento sistémico y no aptos para terapias basadas en células CAR-T o que fracasan a los mismos.

La Comisión Europea concedió una autorización de comercialización condicional a epcoritamab para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en base a los resultados obtenidos de un estudio fase I/II, no controlado (EPCORE NHL-1). Epcoritamab es un anticuerpo biespecífico (CD3xCD20) de administración

subcutánea que ha demostrado una notable actividad como agente único en pacientes con muy pre-tratados con LBDCG tras fallo de dos o más líneas de tratamiento sistémico. Epcoritamab alcanzó una TRG del 61,9% (IC del 95%: 53,3; 70,0) y una tasa de RC del 38,8% (IC del 95%: 30,7; 47,5). La mediana de duración de la respuesta para todos los respondedores y en los sujetos con respuesta completa fue de 12,0 meses (IC 95%: 1,1, NA) y 12,0 meses (IC 95%: 5,6, NA).

Además, epcoritamab, ha demostrado eficacia en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con terapias CAR-T. Dada la falta de opciones disponibles para algunos pacientes después de varias terapias (pacientes que no responden o recaen) y la rápida progresión de la enfermedad, este es un aspecto clínicamente relevante.

Los EAs más relevantes fueron SLC (51%), infecciones graves (25%) e ICANS (6%) y neutropenia (31%, grado $\frac{3}{4}$: 23%). A pesar de poseer un perfil de seguridad marcado por la aparición del SLC, este fue manejable con terapias como dexametasona y tocilizumab y se resolvió en el 100% de los casos.

Debido al diseño no comparativo del estudio pivotal, no es posible extraer una conclusión sólida sobre la contribución terapéutica de epcoritamab en comparación con las alternativas disponibles.

En resumen, a pesar de las limitaciones derivadas de un ensayo fase I/II, se puede considerar a epcoritamab en monoterapia como una opción de tratamiento para pacientes con LBDCG R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. Con esta aprobación, los pacientes que necesiten un tratamiento adicional podrán tener la oportunidad de recibir epcoritamab tras una falta de respuesta o una recaída después de dos o más terapias sistémicas. Además, su administración subcutánea hace que epcoritamab pueda ser una alternativa conveniente a las terapias intravenosas aprobadas para esta misma indicación.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Glofitamab	Tafasitamab	Polatuzumab vedotina	Axicabtagén ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagén maraleucel	Epcoritamab
Presentación	Anticuerpo biespecifico	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo monoclonal conjugado	Terapia CAR-T	Terapia CAR-T	Terapia CAR-T	Anticuerpo biespecifico
Posología	<p>Ciclos de 21 días hasta max 12 ciclos.</p> <p>Siete días antes del inicio de glofitamab, todos los pacientes deben recibir una dosis intravenosa única de obinutuzumab 1000 mg.</p> <p>Ciclo 1: 2,5 mg de glofitamab 7 días después del pretratamiento con obinutuzumab (l día 8) Ciclo 1, día 15: 10 mg.</p> <p>A partir de ciclo 2:30 mg.</p>	<p>12 mg por kg de peso corporal administrados en forma de perfusión intravenosa de acuerdo con el calendario siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciclo 1: perfusión el día 1, 4, 8, 15 y 22 del ciclo. • Ciclos 2 y 3: perfusión el día 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. • Ciclo 4 hasta la progresión de la enfermedad: perfusión el día 1 y 15 de cada ciclo. <p>Cada ciclo tiene 28 días. Además, los</p>	<p>1,8 mg/kg cada 3 semanas, en combinación con bendamustina y rituximab durante 6 ciclos.</p>	<p>Destinado solo para uso autólogo.</p> <p>Una dosis única contiene 2 x 10⁶ células T CAR positivas viables por kg de peso corporal (o un máximo de 2 x 10⁸ células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más) en aproximadamente 68 ml de dispersión en una bolsa para perfusión.</p>	<p>Destinado solo para uso autólogo.</p> <p>El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contienen una dispersión para perfusión de linfocitos T-CAR positivos viables en uno o más bolsas de perfusión.</p> <p>La dosis para LBDCG se encuentra en el intervalo de 0,6 a 6 x 10⁸ linfocitos T CAR-positivos</p>	<p>Destinado solo para uso autólogo.</p> <p>El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contienen una dispersión para perfusión de linfocitos T-CAR positivos viables en uno o más bolsas de perfusión.</p> <p>La dosis objetivo es de 100 x 10⁶ linfocitos T-CAR positivos viables (que consiste en una proporción objetivo de 1:1 de</p>	<p>Se debe administrar de acuerdo con la siguiente pauta posológica en ciclos de 28 días:</p> <p><u>Ciclo 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Día 1: 0,16 mg -Día 8: 0,8 mg -Día 15: 48 mg (primera dosis completa) -Día 22: 48 mg <p><u>Ciclos 2-3:</u> 48mg (semanal en días: 1, 8, 15, 22)</p> <p><u>Ciclos 4-9:</u> 48mg (cada 2 semanas</p>

	administrado el día 1 del ciclo 2 y de cada ciclo posterior.	pacientes deben autoadministrarse las cápsulas de lenalidomida a la dosis inicial recomendada de 25 mg al día de los días 1 a 21 de cada ciclo.			viales (no basado en el peso).	componentes celulares CD4+ y CD8+) dentro de un rango de 444-120 × 10 ⁶ linfocitos T-CAR positivos viables	= días 1 y 15) <u>Ciclos 10 +</u> : 48mg (cada 4 semanas)
Indicación aprobada en FT o no	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Efectos adversos	<u>Muy frecuentes:</u> infecciones, neutropenia, anemia, trombocitopenia, brote tumoral, cefalea, estreñimiento, diarrea, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, náusea, erupción cutánea y pirexia.	<u>Muy frecuentes:</u> infecciones, neutropenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, estreñimiento, diarrea, hipopotasemia, náuseas, vómitos, erupción cutánea, dolor dorsal, espasmos musculares, astenia, edema periférico y pirexia.	<u>Muy frecuentes:</u> infecciones, neutropenia, anemia, trombocitopenia, hipopotasemia, disminución del apetito, neuropatía periférica, tos, alopecia, fiebre, fatiga, astenia y reacciones relacionadas con la perfusión.	<u>Muy frecuentes:</u> infecciones, leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, SLC, taquicardia, arritmia, encefalopatía, cefalea, temblores, mareos, afasia, hipotensión, hipertensión, tos, disnea, hipoxia, derrame pleural, disfunción motora, dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia, dolor muscular, diarrea, náuseas, vómitos,	<u>Muy frecuentes:</u> infecciones, leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, SLC, taquicardia, encefalopatía, cefalea, temblores, mareos, afasia, hipotensión, hipertensión, tos, disnea, hipoxia, artralgia, dolor muscular, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, edema, estreñimiento, dolor abdominal, daño renal agudo, aumento de las	<u>Muy frecuentes:</u> infecciones, leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, SLC, encefalopatía, cefalea, temblores, taquicardia, insomnio, mareos, hipotensión, diarrea, náuseas, vómitos, pirexia, estreñimiento, dolor abdominal e hipogammaglubinemia.	<u>Muy frecuentes:</u> infecciones, neutropenia, anemia, trombocitopenia, SLC, arritmias cardíacas, cefalea, estreñimiento, diarrea, cansancio, fiebre, edema y derrame pleural. <u>Frecuentes:</u> alanina-transaminasa incrementada, asp artato-transaminasa incrementada, creatinina sérica incrementada, niveles de sodio

				fatiga, pirexia, edema, artralgia, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada e hipogammaglobulinemia.	transaminasas e hipogammaglobulinemia.		disminuidos, fosfatasa alcalina incrementada, erupción cutánea, prurito, infección del tracto respiratorio superior, infección fúngica, sepsis, celulitis, SLC, ICANS y brote tumoral.
Utilización de recursos	Administración endovenosa ambulatoria	Administración endovenosa ambulatoria	Administración endovenosa ambulatoria	Administración endovenosa en centros cualificados	Administración endovenosa en centros cualificados		Administración subcutánea
Conveniencia	Tratamiento de duración fija (12 ciclos)	Infusión iv hasta intolerancia o progresión. Se combina con un fármaco oral.	Tratamiento de duración fija (6 ciclos) en combinación con otros fármacos IV.	1 sola dosis	1 sola dosis	1 sola dosis	Administración subcutánea hasta intolerancia o progresión
Otras características diferenciales				Administración restringida a centros cualificados	Administración restringida a centros cualificados	Administración restringida a centros cualificados	

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados de las terapias aprobadas para pacientes con LBDCG R/R en variables binarias y de supervivencia

Resultados de eficacia de gilotamab en monoterapia; tafasitamab + lenalidomida; polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab en pacientes con LBDCG R/R (comparaciones indirectas sin ningún tipo de ajuste)				
Variable evaluada en el estudio	Epcoritamab en monoterapia N = 157 (grupo LNHB) Seguimiento (mediana): 15,7 meses	Glofitamab en monoterapia N= 155 Seguimiento (mediana): 12,6 meses	Tafasitamab + lenalidomida N = 81 Seguimiento (mediana): 45,6 meses	Polatuzumab vedotina + bendamustina + rituximab vs. bendamustina + rituximab N = 40+40 Seguimiento (mediana): 27meses
Características de los pacientes	Edad, mediana (extremos): 64 Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 3 (2-11) TAPH previo, n (%): 31 (19,7) CAR-T previo, n (%): 61 (38,9)	Edad, mediana (extremos): 66 (21-90) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 3 (2-7) TAPH previo, n (%): 9 (11,1%) CAR-T previo, n (%): 51 (33%)	Edad, mediana (extremos): 72 (41-86) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 2 (1-4) TAPH previo, n (%): 9 (11,1%)	Edad, mediana (extremos): 67 (33-86) vs. 71 (30-84) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 2 (1-7) vs. 2 (1-5) TAPH previo, n (%): 10 (25%) vs. 6 (15%)
Tasa de respuestas objetivas (IC 95%) Proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa o parcial	63,1% (55%-70,6%)	52% (43- 60%)	57,5 % (45,9-68,5%)	42,5% vs 17,5%
Tasa de respuestas completas (IC 95%) Proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa	38,9% (21,2%-46,9%)	39% (32- 48%)	41,3% (30,4-52,8%)	42,5% vs 17,5%
Duración de la		18,4 (13,7–no alcanzada)	NA (33,8-no alcanzada)	10,9 (5,7-40,7) vs. 10,6 (4,0-19,6)

respuesta mediana en meses (IC 95%) Meses desde la primera constatación de la respuesta objetiva hasta la primera constatación de la recaída	12 (9,7-no alcanzada)			
Supervivencia libre de progresión mediana en meses (IC 95%) Meses desde la inclusión en el estudio hasta la primera progresión o muerte por cualquier causa	4,4 (3-7,9)	4,9 (3,4- 8,1)	11,6 (5,7-45,7)	9,2 (6,0-13,9) vs. 3,7 (2,1-4,5)
Supervivencia global mediana en meses (IC 95%) Meses desde la inclusión en el estudio hasta la muerte por cualquier causa	18,5 [19,4 (11.7- no alcanzada) en pacientes con LBDCG]	11,5 (7.9–15.7)	33,5 (18,3-no alcanzada)	12,4 (9,0-32,0) vs. 4,7 (3,7-8,3)

Resultados de eficacia de glofitamab en monoterapia; Tisagenlecleucel y Axicabtagen ciloleucel en pacientes con LBDCG R/R (comparaciones indirectas sin ningún tipo de ajuste)				
Variable evaluada en el estudio	Glofitamab en monoterapia N= 155 Seguimiento (mediana): 12,6 meses	Tisagenlecleucel N = 115 Seguimiento (mediana): 40,3 meses	Axicabtagene ciloleucel N = 111 Seguimiento (mediana): 63,1 meses	Lisocabtagene maraleucel N=216 Seguimiento (mediana): 19,9 meses
Características de los pacientes	Edad, mediana (extremos): 66 (21-90) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 3 (2-7) TAPH previo, n (%): 9 (11,1%) CAR-T previo, n (%): 51 (33%)	Edad, mediana (extremos): 56 (22-76) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 2,5 (1-6) TAPH previo, n (%): 42 (49%)	Edad, mediana (extremos): 58 (23-76) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos):3 (1-10) TAPH previo, n (%): 25 (25%)	Edad, mediana (extremos): 63 (18-86) Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos):3 (1-10) TAPH previo, n (%): 87 (38%)
Tasa de respuestas objetivas (IC 95%) Proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa o parcial	52% (43- 60%)	52% (41-62%)	84%	72,7%
Tasa de respuestas completas (IC 95%) Proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa	39% (32- 48%)	40%	59%	53,2%
Duración de la respuesta mediana en meses (IC 95%) Meses desde la primera constatación de la respuesta objetiva hasta la primera constatación de la recaída	18,4 (13,7–NA)	65%(49–78%)	11,1	23,1

Supervivencia libre de progresión mediana en meses (IC 95%) Meses desde la inclusión en el estudio hasta la primera progresión o muerte por cualquier causa	4,9 (3,4- 8,1)	NA	42% (95% CI, 32,8-51,9)	6,8 (3,3-12,7)
Supervivencia global mediana en meses (IC 95%) Meses desde la inclusión en el estudio hasta la muerte por cualquier causa	11,5 (7,9-15,7)	48,2 (36,6-57,1%)	25,8 (95% CI, 12,8-NA)	27,3 (16,2-45,6)

Tabla 3. Régimen de dosificación de epcoritamab (Tepkinly®).

Régimen	Nº de ciclo	Días	Epcoritamab (mg)
Semanal	Ciclo 1	1	0.16 mg
		8	0.8 mg
		15	48 mg (primera dosis completa)
		22	48 mg
Semanal	Ciclos 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Cada 2 semanas	Ciclos 4 - 9	1, 15	48 mg
Cada 2 semanas	Ciclos 10 +	1	48 mg
<p>*Al menos una dosis de tocilizumab deberá estar disponible antes de administrar epcoritamab en el ciclo 1, para ser administrado en caso de que el paciente desarrolle síndrome de liberación de citoquinas. También se deberá disponer de acceso a una segunda dosis de tocilizumab a las 8h después de haber administrado la primera.</p>			

Tabla 4. Anteriores líneas de tratamiento en la cohorte pivotal aLNH (N=157)

	LBDCG (N=139)	Otros subtipos (N=18)	aLNH (N=157)
Radioterapia previa	58 (41.7%)	6 (33.3%)	64 (40.8%)
Trasplante de médula previo	26 (18.7%)	5 (27.8%)	31 (19.7%)
TAPH	26 (18.7%)	5 (27.8%)	31 (19.7%)
Sujetos con relapso ≤12 meses tras TAPH	15 (10.8%)	3 (16.7%)	18 (11.5%)
Trasplante alogénico de células madre	1 (0.7%)*	0	1 (0.6%)
Terapias sistémicas previas			
Anti-CD20	139 (100%)	18 (100%)	157 (100%)
Anti-CD19	7 (5.0%)	0	7 (4.5%)
Agentes alquilantes	139 (100%)	18 (100%)	157 (100%)
Antraciclinas	137 (98.6%)	17 (94.4%)	154 (98.1%)
Nucleotidos	115 (82.7%)	17 (94.4%)	132 (84.1%)
Inhibidores de topoisomerasas	93 (66.9%)	17 (94.4%)	110 (70.1%)
Inhibidores PI3K	6 (4.3%)	0	6 (3.8%)
Inhibidores BCL2	3 (2.2%)	0	3 (1.9%)
PolyV	13 (9.4%)	4 (22.2%)	17 (10.8%)
CAR T	53 (38.1%)	8 (44.4%)	61 (38.9%)
Otros	139 (100%)	18 (100%)	157 (100%)
Mediana de número de líneas de tratamiento previas (min, max)	3.0 (2, 11)	4.0 (2, 5)	3.0 (2, 11)
1	0	0	0
2	41 (29.5%)	5 (27.8%)	46 (29.3%)
3	47 (33.8%)	3 (16.7%)	50 (31.8%)
≥4	51 (36.7%)	10 (55.6%)	61 (38.9%)

Referencias

1. Guía de GELTAMO para el Tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD), 2022. Disponible en: <https://www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/114-nueva-guia-para-el-tratamiento-del-lcgbd-20/ffile>
2. Chu Y, Liu Y, Fang X, Jiang Y, Ding M, Ge X, et al. The epidemiological patterns of non-Hodgkin lymphoma: global estimates of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Front Oncol.* 2023;13:1059914.
3. Tratamiento del linfoma no Hodgkin. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9082.00.pdf>
4. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-94.
5. National Comprehensive Cancer Network: NCCN guidelines for diffuse large B-cell lymphoma. Versión 1. 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
6. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333:1540-5.
7. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:51-7.
8. Tepkinly® EPAR [Internet]. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepinkly-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. Chong EA, Ruella, M, Schuster SJ. Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy. *N Engl J Med* 2021; 384:673-674
DOI: 10.1056/NEJMc2030164.
10. Sattva S Neelapu, Caron A Jacobson, Armin Ghobadi, et al. El seguimiento de cinco años de ZUMA-1 respalda el potencial curativo del axicabtagén ciloleucel en el linfoma refractario de células B grandes. *Sangre.* 11 de mayo de 2023; 141(19):2307-2315. doi: 10.1182/blood.2022018893. PMID: 36821768; PMCID: PMC10646788.
- 11 Denlinger N, Bond D, Jaglowski S. CAR T-cell therapy for B-cell lymphoma. *Curr Probl Cancer.* 2022 Feb;46(1):100826. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2021.100826. Epub 2021 Dec 25. PMID: 35012754; PMCID: PMC9284423.
12. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38:155-65.
13. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:696-706.
14. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, Justice G, Vose JM, Cole CE, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:4952-7.
15. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, Reeder CB, Buckstein R, Polikoff JA, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2011;22:1622-7.
16. Columví® EPAR [Internet] European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/columvi-epar-product-information_es.pdf
17. Ficha Técnica Epcoritamab (Tepkinly®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231759002/FT_1231759002.html
18. Ficha Técnica de polatuzumab (Polivy®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191388001/FT_1191388001.html

25. John Radford, Ellie White, Felipe A. Castro et al. Patrones de tratamiento y resultados en pacientes con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario: experiencia de un solo centro del Reino Unido. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 2917. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123664>
26. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al.: Tisagenlecleucel en el linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario en adultos. *N Engl J Med* 380:45-56, 2019.
27. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al.: Terapia de células T con CAR con axicabtagén ciloleucel en el linfoma de células B grandes refractario. *N Engl J Med* 377:2531-2544, 2017.
28. Di Blasi R, Le Gouill S, Bachy E, et al.: Resultados de pacientes con linfoma agresivo de células B después del fracaso de la terapia de células T con CAR anti-CD19: un análisis DESCAR-T. *Sangre* 140:2584-2593, 2022.
29. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al.: Polatuzumab vedotina en el linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario. *J Clin Oncol* 38:155-165, 2020.
30. Salles G, Duell J, González Barca E, et al.: Tafasitamab más lenalidomida en el linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario (L-MIND): un estudio multicéntrico, prospectivo, de un solo brazo, de fase 2. *Lancet Oncol* 21:978-988, 2020.